Aus dem Institut für Pharmakologie und experimentelle Therapie
der Universität Breslau
Direktor: Prof. Dr. O. Eichler

Untersuchungen über die diuretische Wirkung mehrerer Kombinationen von Fructus juniperi und Radix ononidis

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

in der Medizin

bei der

Hohen Medizinischen Fakultät der Schlesischen

Friedrich-Wilhelm-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Arthur Giebel

Breslau 1939

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät zu Breslau

Dekan: Prof. Dr. Gutzeit

I. Referent: Doz. Dr. Vollmer

II. Referent: Prof. Dr. Eichler

Sonderabdruck aus

„Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie",

Band 190, Heft 5

Verlag von F. C. W. Vogel in Berlin

Meinen Eltern!

In vorangegangenen Untersuchungen[1–4] an Kaninchen, Mäusen und Ratten war die Wirkung der Bestandteile der Species diureticae (Fructus juniperi, Radix levistici, Radix ononidis und Radix liquiritiae), ferner der Folia betulae, Herba equiseti und zum Teil der Herba violae tricoloris auf die Ausscheidung von Wasser, Stickstoff und Chlor geprüft worden[5]. Von den Anteilen der Species diureticae hatten dabei Wacholderbeeren und Hauhechelwurzel die stärkste Wirkung gezeigt. Man kann dementsprechend annehmen, daß hauptsächlich diese beiden Drogen die Wirkung des Gemisches bedingen[6]. In den folgenden Ausführungen wird über Versuche berichtet, in denen wässerige Auszüge von Fructus juniperi und Radix ononidis gemischt verabfolgt wurden.

In der Therapie spielen Drogenkombinationen eine erhebliche Rolle, früher[7] und in der Volksmedizin (Kneipp) zum Teil als besonders wichtiges Prinzip der Heilpflanzenanwendung betrachtet. Auch heute wird von verschiedenen Autoren in der Anwendung bestimmter Teemischungen ein wesentlicher Vorteil gesehen[8]. Dieser Vorteil ist sicher vorhanden bei der Kombination von Drogen mit verschiedenartiger Wirkung (Expectorantia-Mucilaginosa, Laxantia-Carminativa usw.). Nachdem von Kofler und Mitarbeitern[9] die resorptionsfördernde Wirkung einiger

---

[1] Vollmer u. Hindemith: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **186**, 565 (1937). — [2] Vollmer u. Weidlich: Ebenda **186**, 574 (1937). — [3] Vollmer: Ebenda **186**, 584 (1937). — [4] Vollmer u. Hübner: Ebenda **186**, 592 (1937). — [5] Verff. haben inzwischen noch orientierende Versuche an Ratten mit Herba solidaginis virgaureae angestellt, die bestenfalls eine geringe Wirkung ergaben. Die Versuche wurden nicht fortgesetzt, weil nach E. G. Schenck (Angaben in einem Vortrag; zit. nach Madaus: Lehrb. d. biol. Heilmittel, Abt. I. Heilpflanzen, Bd. III, S. 2574, Leipzig 1938) die Droge schon nach einjähriger Lagerung unwirksam ist. — [6] Beide Drogen sind in manchen individuellen Kompositionen der Literatur, ferner in den Species diureticae der Pharmacopoea Austriaca und der Pharmacopoea Helvetica enthalten, hier allerdings neben den wahrscheinlich ebenfalls stärker wirkenden Drogen Radix petroselini bzw. Fructus petroselini. — [7] Siehe z. B. Kratz: Pflanzenheilverfahren, Geschichte der Kräuterkur; Berlin 1903. — [8] Für die Kombination bestimmter Diuretica (junge Birkenblätter, Hagebutten, Bohnenschalen, Zinnkraut) gibt Bosse (Versuch einer biologischen Einführung in die Pflanzenheilkunde S. 24, Riga 1937) an, daß sie stärker wirkt als die Einzeldrogen. — [9] Eine neue Literaturzusammenstellung findet sich bei Roberg: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **188**, 360 (1938).

Saponine sichergestellt ist, wird man in manchen Fällen an eine derartige Wirkung in Teemischungen denken können. Dieser Fall könnte theoretisch in den Kombinationen mit saponinhaltigen Diuretica gegeben sein (siehe unten). Über das Zusammenwirken zweier gleichartig, etwa diuretisch wirkender Drogen ist aus der experimentellen[10] wie aus der klinischen Literatur kaum etwas bekannt. Daß man sich hier nicht auf allgemeine Eindrücke verlassen kann, geht schon aus der Möglichkeit der verschiedenartigen Wirkung verschiedener Provenienzen der Einzeldrogen hervor, die die Prüfung der Einzeldrogen in jedem Falle erforderlich macht. Die nachstehend mitgeteilten Befunde werden zeigen, wie wichtig die gleichzeitige Prüfung der Einzeldrogen bei experimentellen Untersuchungen auch hinsichtlich des Tiermaterials sein kann.

Das gewählte Beispiel Ononis-Juniperus erschien auch deswegen geeignet, weil es sich um Drogen mit prinzipiell verschiedenen Wirkstoffen (Saponine bzw. glycyrrhicinartiges Ononid und ätherisches Öl) handelt. Hinsichtlich der Literatur siehe die älteren Arbeiten[1, 2].

Allerdings sind hier Befunde zu erörtern, über die vor kurzem Jaretzky und Neuwald[11] berichtet haben. Ausgehend von der Feststellung[12], daß die Wurzel von Ononis spinosa und die Wurzeln anderer Ononisarten kein Saponin enthalten, unternahmen diese Autoren Diureseversuche an Ratten. Dabei wurde der Befund erhoben, daß Ononisdekokt eine geringe diuresehemmende Wirkung besitzt, daß dagegen Ononisinfus oder Wasserdampfdestillat die Diurese fördert. Es wird empfohlen, bis zur Ermittlung der besten Zubereitungsart das Infus dem Dekokt vorzuziehen. Dem stehen vor allem unsere älteren Befunde[1–4] gegenüber, daß Ononisdekokte beim Kaninchen eine geringe, bei Mäusen und Ratten eine beträchtliche Vermehrung der Harnmenge bewirken. Es ist unverständlich, daß Jaretzky und Neuwald diese von ihnen einleitend zitierten Untersuchungen bei der allgemeinen Folgerung einer diuresehemmenden Wirkung der Ononisdekokte unberücksichtigt gelassen haben. Es sei erwähnt, daß auch andere Untersucher, in neuerer Zeit Fajans[13] eine Wirkung der Dekokte festgestellt haben. Auch in den nachstehend mitgeteilten Versuchen erwies sich das Ononisdekokt als wirksam. Flüchtige Bestandteile waren jetzt wie früher in unseren Abkochungen schwerlich vorhanden, da wir zum Teil nach der Herstellung noch einengen mußten. Weiterhin haben wir eine Reihe von Versuchen mit Infusen angesetzt. Diese Infuse waren hinsichtlich der Harnmenge zum Teil, hinsichtlich des Harn-Cl stets schwächer wirksam als die Dekokte. Wir hatten somit keine Veranlassung Infuse zu verwenden. Die Ermittlung von Hauhechelwurzeln, deren Infus stärker diuretisch wirkt, könnte im Hinblick auf die Zubereitung der Species diureticae wichtig sein. — Wir können somit auf keinen Fall die angegebene Wirkungslosigkeit der Dekokte bestätigen und halten die in unseren Versuchen wirksamen Ononisanteile nach wie vor für nichtflüchtig.

Methodik.

Als Versuchstiere verwendeten wir ausgewachsene Ratten, die mit einem Mischfutter aus Kartoffeln, Futterrüben, Mohrrüben, Hafer, Brot und Wasser ernährt wurden. Zu Beginn des Versuchs waren die Tiere seit 14 Stunden nüchtern.

---

[10] Die von Herre (Naunyn-Schmiedebergs Arch. **184**, 710 (1937) hinsichtlich der Harnvermehrung an Ratten erhobenen Befunde sprechen bei einem Gemisch aus Herba equiseti und Herba thymi und beim Berberitzentee Madaus für eine Verschlechterung der Wirkung gegenüber den Einzeldrogen. Bei den Species diureticae sind die Befunde schwer zu deuten. Dabei ist wesentlich, daß das Schachtelhalm-Thymiangemisch offenbar aus den geprüften und als gut wirksam befundenen Einzeldrogen hergestellt wurde. — [11] Jaretzky u. Neuwald: Arch. Pharmaz. 1938, S. 114. — [12] Jaretzky u. Sievers: Die Deutsche Apotheke 1933, Nr. 1 u. 2. — [13] Tadeusz Fajans: Wiadomosci Farma-Clutycznych 1934, I. (deutsch).

Entsprechend den einheitlichen Normalwerten unserer und der älteren Versuche haben wir davon Abstand genommen, abgewogene Futtermengen an den Vortagen zu verabfolgen. Während der Versuche saßen die Tiere einzeln in Diuresekäfigen. Sie erhielten zu Beginn der Kontrollversuche 5 ccm Wasser, zu Beginn der Drogenversuche 5 ccm Tee mit einer Knopfsonde per os. Während der Sondierung wurde fast immer spontan Harn entleert, so daß das Abdrücken der Blase meist erfolglos war. Am Ende des Versuchs wurde die Blase vorsichtig abgedrückt. Jeder Versuch dauerte 4 Stunden.

An den einzelnen Versuchstagen setzten wir Wasserversuche und Drogenversuche bei verschiedenen Tieren nebeneinander an. Bei wiederholten Versuchen am gleichen Tier betrug die Pause mindestens eine Woche.

In den einzelnen Harnen wurde der Harnstoff-N nach van Slyke und Cullen (Zerlegung mit Urease), der Gesamt-N nach Kjeldahl und das Harn-Chlor nach Volhard bestimmt. Auch in den neuen Versuchen erwies es sich als notwendig, die Urease 30 Minuten lang einwirken zu lassen und durch die Reaktionsgefäße, wie von Hopf [14] angegeben, 50 Minuten lang Luft zu saugen. Die jeweils zugefügte Ureasemenge betrug 2 ccm einer 10%igen Lösung von Urease Grübler. Die Doppelbestimmungen ergaben stets sehr gut übereinstimmende Werte.

Der in den vorangegangenen Untersuchungen erhobene Befund, daß mit Juniperusinfus und Ononisdekokt nur unbedeutende Mengen von N und Cl zugeführt werden, wurde durch neue Bestimmungen bestätigt. Eine diesbezügliche Korrektur der Werte war somit überflüssig.

Normalversuche.

In den früheren Versuchen[4] war es möglich gewesen, alle in Wasserversuchen erhaltenen Werte für Harnmenge, Chlor, Gesamt-N und Harnstoff-N zusammenzufassen (Tabelle 1, Spalte 1). Die Tabelle 1 enthält

Tabelle 1. Ergebnisse der Kontrollversuche.

	Alte Versuche	Neue Versuche	Differenz zwischen beiden	Neue Durchschnittswerte
Harnmenge	4,7 ± 0,084 (104 Werte)	5,2 ± 0,195 (77 Werte)	+ 0,5 ± 0,21	4,9 ± 0,092 (181 Werte)
Harn-Cl	3,1 ± 0,4 (55 Werte)	4,1 ± 0,18 (74 Werte)	+ 1,0 ± 0.44	3,7 ± 0,19 (129 Werte)
Gesamt-N.....	12,2 ± 0,29 (104 Werte)	12,0 ± 0,42 (71 Werte)	− 0,2 ± 0,52	12,1 ± 0,25 (175 Werte)
Harnstoff-N.....	9,6 ± 0,24 (104 Werte)	8,7 ± 0,53 (39 Werte)	− 0,9 ± 0,58	9,4 ± 0,32 (143 Werte)

in der Spalte 2 die Zusammenfassung unserer neuen Normalwerte. Die Spalte 3 mit den Differenzen zwischen altem und neuem Material und ihren Streuungen zeigt, daß die Differenz nirgends signifikant ist. Wir haben dementsprechend alle bisher vorliegenden Normalwerte zusammengefaßt und in der Spalte 4 der Tabelle dargestellt. Wie die dort in Klammern angegebenen Zahlen zeigen, liegen jedem Durchschnittswert 129—181 Normalwerte zugrunde.

[14] Hopf: Biochem. Z. **195**, 206 (1928).

Alle bei den Drogenversuchen angegebenen Differenzen gegenüber dem Normalwert und Steigerungen sind auf die Durchschnittswerte der Spalte 4, alle Streuungen der Differenzen auf die dort angegebenen Streuungen der Normalwerte bezogen. Wir haben in den folgenden Tabellen die Steigerungen nicht angegeben, wenn die Differenz gleich ihrer Streuung oder kleiner war. Die überall in den Tabellen angeführten Differenzen gegenüber den Normalwerten und die Streuungen dieser Differenzen lassen erkennen, ob die Steigerungen bzw. Verminderungen in den einzelnen Fällen auch strengen Maßstäben der Statistik genügen.

Es sei noch bemerkt, daß die an den einzelnen Versuchstagen angesetzten Wassertiere hinsichtlich des Gewichtes den Drogentieren entsprachen. Im übrigen sind die 4 Stunden-Wasserwerte bei verschieden schweren Tieren nach Zufügung der gleichen Flüssigkeitsmenge pro Tier praktisch gleich. Die nachstehenden Durchschnittszahlen für 199 in vier Gewichtsgruppen angeordnete Ratten zeigen nur unbeträchtliche Unterschiede gegen den Normalwert der Tabelle 1 (4,9 ccm).

	Zahl der Tiere	Harnmenge ccm		Zahl der Tiere	Harnmenge ccm
Bis 120 g	31	5,0	160—200 g	58	4,8
120—160 g	35	4,6	über 200 g	75	5,2

Versuche mit den einzelnen Drogen.

Teils vor, teils während der Prüfung von Kombinationen wurden Versuche mit den beiden Einzeldrogen angesetzt. Die Ergebnisse zeigen für das Wacholderbeereninfus die Tabellen 2a und 2b, für das Hauhecheldekokt die Tabellen 3a und 3b.

Tabelle 2a. Versuche mit Fructus juniperi.
Befunde.

Dosis	Zahl der Tiere	Harnmenge ccm	Harn-Cl mg	Gesamt-N mg	Harnstoff-N mg
0,25	13	4.0 ± 0,42	5,2 ± 0,68	10,7 ± 1,45	8,2 ± 0,36
0,125	9	6,9 ± 0,45	5,9 ± 1,0	17,5 ± 1,45	12,3 ± 0,95
0.065	11	6,7 ± 0,45	6,1 ± 0,62	15,9 ± 1,7	12,3 ± 1,3
0,0325	8	7,9 ± 0,40	7,8 ± 0,53	15,5 ± 0,98	13,2 ± 0,81
0,016	12	5,9 ± 0,35	6,3 ± 0,75	14,1 ± 1,3	11,5 ± 1,4
0,008	10	4,1 ± 0,44	3,8 ± 0,54	11,4 ± 2,0	8,9 ± 1,2

Tabelle 2b.
Auswertung der Befunde.

Dosis	Differenz gegenüber Normaltieren				Steigerung in %			
	Harnmenge	Harn-Cl	Gesamt-N	Harnstoff-N	Harnmenge	Harn-Cl	Gesamt-N	Harnstoff-N
0,25	- 0,9 ± 0,43	+1,5 ± 0,71	- 1,4 ± 1,47	- 1,2 ± 1,52	- 18,4	+ 40,5	—	—
0,125	+2,0 ± 0,46	+2,2 ± 1,02	+5,6 ± 1,47	+1,9 ± 1,39	+ 40,9	+ 59,4	+ 44,6	+ 30,8
0,065	+1,8 ± 0,46	+2,4 ± 0,65	+3,8 ± 1,76	+1,9 ± 1,65	+ 36,7	+ 64,9	+ 31,4	+ 30,8
0,0325	+3,0 ± 0,41	+4,1 ± 0,57	+3,4 ± 1,1	+3,8 ± 1,29	+ 61,2	+110,8	+ 27,3	+ 40,4
0,016	+1,0 ± 0,36	+2,6 ± 0,77	+2,0 ± 1,32	+2,1 ± 1,73	+ 20,4	+ 70,3	+ 16,5	+ 22,4
0,008	- 0,8 ± 0,45	+0,1 ± 0,57	- 0,8 ± 2,02	- 0,5 ± 1,57	- 16,3	—	—	—

Tabelle 3a. Versuche mit Radix ononidis.

Befunde.

Dosis	Zahl der Tiere	Harnmenge ccm	Harn-Cl mg	Gesamt-N mg	Harnstoff-N mg
1,0	8	6,2 ± 0,48	6,1 ± 1,05	13,9 ± 1,18	10,4 ± 0,98
0,5	18	4,8 ± 0,40	5,2 ± 0,54	13,9 ± 1,4	10,1 ± 1,05
0,25	12	6,4 ± 0,42	5,7 ± 0,71	14,3 ± 1,5	11,1 ± 1,3
0,125	7	7,8 ± 0,39	7,8 ± 0,11	13,3 ± 0,77	10,3 ± 0,47
0,065	7	6,7 ± 0,36	4,8 ± 0,28	12,1 ± 1,19	9,3 ± 0,37

Tabelle 3b.

Auswertung der Befunde.

Dosis	Differenz gegenüber Normaltieren				Steigerung in %			
	Harnmenge	Harn-Cl	Gesamt-N	Harnstoff-N	Harnmenge	Harn-Cl	Gesamt-N	Harnstoff-N
1,0	+1,3 ± 0,49	+2,4 ± 1,07	+1,8 ± 1,21	+1,0 ± 1,04	+ 26,5	+ 64,9	+ 14,9	—
0,5	− 0,1 ± 0,41	+1,5 ± 0,57	+1,8 ± 1,42	+0,7 ± 1,1	—	+ 40,5	+ 14,9	—
0,25	+1,5 ± 0,47	+2,0 ± 0,73	+2,2 ± 1,52	+1,7 ± 1,34	+ 30,6	+ 54,1	+ 18,2	+ 18,1
0,125	+2,9 ± 0,40	+4,1 ± 0,22	+1,2 ± 0,81	+0,9 ± 0,57	+ 59,2	+113,3	+ 9,9	+ 9,5
0,065	+1,8 ± 0,37	+1,1 ± 0,33	0,0 ± 1,22	+0,9 ± 0,49	+ 36,8	+ 29,7	—	+ 9,5

Da uns zu Beginn der Versuche im August 1937 noch keine neuen Wacholderbeeren zur Verfügung standen, verwendeten wir die Wacholderbeeren der Ernte 1936 weiter, mit denen die vorangegangenen Rattenversuche noch im Frühjahr 1937 angestellt waren. Beim Hauhechel verwendeten wir zunächst ebenfalls die alte Droge. Entsprechend den noch zu behandelnden Unterschieden gegenüber den alten Ergebnissen wurden Vorversuche mit neuer Droge sobald als möglich angesetzt. Die folgenden Werte demonstrieren die praktisch gleiche Wirkung beider Drogen. Diese Wirkung entspricht ferner der der endgültig verwendeten Droge (siehe entsprechende Zahlen der Tabelle 3).

Art der Droge	Zahl der Tiere	Harnmenge ccm	Harn-Cl mg	Gesamt-N mg	Harnstoff-N mg
Alte Droge von 1936	10	4,6	5,7	13,5	—
Droge von 1937	8	4,3	5,4	12,9	8,8

Wie die Tabellen 2 und 3 zeigen, wurden bei Juniperus und bei Ononis etwas andere Verhältnisse gefunden als in den früheren Rattenversuchen. Die Abb. 1 demonstriert die Unterschiede für die Beeinflussung der Harnmenge und des Gesamt-N durch Juniperus. Das Maximum der Steigerung liegt bei der Harnmenge in den neuen Versuchen, beim Gesamt-N in den alten Versuchen wesentlich höher. Bei beiden Komponenten beginnt die

Wirkung in den neuen Versuchen bei wesentlich geringeren Dosen als in den alten. Harnmenge und Gesamt-N sinken in den neuen Versuchen schon bei 250 mg unter die Norm gegenüber einem entsprechenden Verhalten des älteren Tiermaterials bei 1 g. Die Änderungen des Harnstoff-N entsprechen im wesentlichen denen des Gesamt-N.

Das wichtigste Ergebnis der alten Juniperusversuche, die geringe Wirkungsbreite der Droge, kommt, wie die Abb. 1 zeigt, bei unseren Versuchstieren noch deutlicher zum Ausdruck.

In den Hauhechelversuchen zeigte sich hinsichtlich der Harnmenge ebenfalls eine Wirkung kleinerer Dosen, und zwar war wie bei Juniperus die Wirkung bereits bei einem Viertel der seinerzeit ermittelten kleinsten

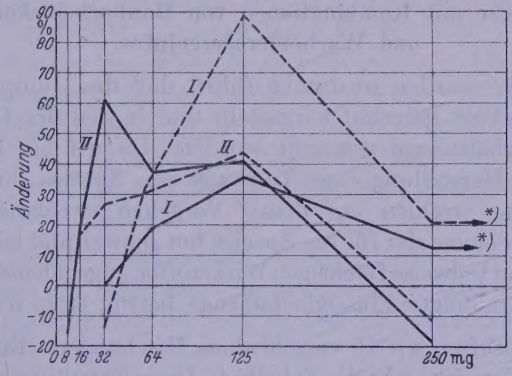

Abb. 1. ——— Harnmenge. – – – – Gesamt-N. I. alte Versuche. II. neue Versuche.
* Hinsichtlich des weiteren Verlaufs der Kurve siehe alte Arbeiten.

wirksamen Dosis deutlich. Merkwürdig ist das Fehlen einer Harnvermehrung bei 0,5. Die große Zahl von Versuchstieren in dieser Gruppe (18 Tiere) machte diesen Befund eindeutig[15]. Anders als bei den Wacholderbeeren besteht in den neuen Hauhechelversuchen ein prinzipieller, nicht erklärbarer Unterschied gegenüber dem alten Material im Ausbleiben einer nennenswerten N-Vermehrung.

In den vorangegangenen Untersuchungen an Ratten war nur bei einem Teil der Tiere das Harn-Cl bestimmt worden. Unsere Untersuchung sämtlicher Harne ergab ebenfalls eine beträchtliche Chlorvermehrung. Bei den Fructus juniperi zeigt sich auch hier die Wirkung kleinerer Dosen. Der Wirkungslosigkeit von 65 mg bei den alten Tieren steht eine Steigerung um 70 % durch 16 mg bei den neuen gegenüber. Einzelheiten über die Chlorausscheidung siehe Tabelle 2. Bei der Radix ononidis reicht das alte

[15] Auch bei der Prüfung der beiden anderen Drogen (siehe oben) blieb die Harnvermehrung auf die Dosis 0,5 aus.

Material für einen Vergleich nicht aus. Auch hier ist die Steigerung der Chlorausscheidung deutlich, die bei 125 mg Droge 100% überschreitet und bei den Dosen bis zu 1 g zwischen 40 und 65% liegt.

Die Versuche mit den Einzeldrogen lassen sich dahin zusammenfassen, daß die Wacholderbeeren in jeder Hinsicht, die Hauhechelwurzel auf die Harnmenge und anscheinend auch auf das Harn-Cl bei wesentlich kleineren Dosen wirkten, als in den alten Versuchen. Ein prinzipieller Unterschied besteht nur im Ausbleiben einer stärkeren Beeinflussung der N-Ausscheidung durch den Hauhechel. Die systematische Untersuchung des Harn-Cl ergab bei beiden Drogen eine Vermehrung, die die Vermehrung der Harnmenge und die des Stickstoffs bei weitem übertrifft.

Versuche mit Kombinationen von Hauhecheldekokt und Wacholderbeereninfus.

Die Versuche wurden so durchgeführt, daß das Juniperusinfus und das Hauhecheldekokt getrennt hergestellt und in den der Dosierung entsprechenden Verhältnissen gemischt wurden. Da wir auf die Frage der zweckmäßigsten Herstellung eines Tees aus den Species diureticae nicht eingehen wollten, erschien uns dieses Vorgehen zweckmäßiger als die Herstellung nach einem der für die Species mit schwer und leicht extrahierbaren Drogen oder teilweise flüchtigen Wirkstoffen angegebenen Verfahren[16]. Die pro Tier verabfolgte Flüssigkeitsmenge betrug stets 5 ccm.

Insgesamt prüften wir 15 verschiedene Mischungen. Einen Überblick der sämtlichen Versuche gibt die Tabelle 4. Diese Tabelle ist so angeordnet, daß in jeder Gruppe von Kombinationen Versuche mit der gleichen Juniperusdosis, aber wechselnder Ononisdosis vereinigt sind. Die Ergebnisse der Kombinationsversuche lassen sich folgendermaßen zusammenfassen.

I. Beeinflussung der Harnmenge.

Die Kombinationen umfassen Juniperusdosen von 8—125 mg, Ononisdosen von 65 mg bis 1 g. Entsprechend den Versuchen mit den Einzeldrogen (Tabellen 2 und 3) konnten Vermehrungen der Harnmenge erwartet

[16] Peyer (Pflanzliche Heilmittel S. 120, Berlin 1937) empfiehlt, bei derartigen Species nach dem Aufbrühen bis zu 15 Minuten in der Hitze stehen zu lassen. In einer von der Deutschen Apothekerschaft herausgegebenen Anweisung (Das ärztliche Teerezept, S. 82) wird als Zubereitung der Species diureticae eine Kombinationsverarbeitung, das Infus-Macerat angegeben. Für andere Species finden sich andere Kombinationsverfahren neben den einfachen Infusen und Dekokten. Madaus (Lehrbuch der biologischen Heilmittel, Abt. I. Heilpflanzen Bd. 1, S. 291) schlägt vor, bei Species der genannten Art das Teegemisch mit der Hälfte des vorgeschriebenen Wassers 8 Stunden bei Zimmertemperatur stehen zu lassen, dann den abfiltrierten Rückstand mit der anderen Wasserhälfte aufzubrühen und die Auszüge zu vereinigen. Für die Species diureticae findet sich verschiedentlich, so bei Trendelenburg-Krayer (Arzneiverordnung S. 238, Berlin 1938), als Zubereitungsart der einfache Teeaufguß angegeben.

werden. Wie die Tabelle 4 zeigt, ergaben sich ganz andersartige Verhältnisse.

Die Kombination von 125 mg Fructus juniperi mit fünf Ononisdosen ergab in keinem Falle eine Veränderung der normalen Harnmenge. Da 125 mg Wacholderbeeren allein die Harnmenge um 40 % steigern, 250 mg dagegen eine Verminderung unter die Norm bewirken, kann man folgern, daß durch die gleichzeitige Hauhechelverabfolgung die Wirkungsbreite der Wacholderbeeren vermindert wird. — Ähnlich liegen die Verhältnisse in der nächsten Gruppe von Kombinationen aus 65 mg Juniperus und wechselnden Ononismengen. Die nur bei zwei von vier Kombinationen beobachtete Harnvermehrung ist zwar statistisch echt, aber mit 14 bzw. 16 % gering gegenüber einer Steigerung um 37 % durch Juniperus allein. — Die Vereinigung der optimalen Juniperusdosis (32,5 mg, 61 % Harnvermehrung) mit drei Ononisdosen ergab zweimal eine Wirkung, die aber wesentlich unter der der Wacholderbeeren blieb. — Das gleiche gilt für die beiden Versuchsreihen der Tabelle, in denen die wirksame Dosis von 16 mg Wacholderbeeren mit wirksamen Hauhecheldosen kombiniert wurde. — Ohne Wirkung blieb die Vereinigung einer nicht mehr wirksamen Juniperusmenge mit Hauhechel in noch wirksamer Dosis (letzte Kombination der Tabelle).

Unsere Versuche ergeben somit keine Addition der Wirkung beider Drogen, sondern im Gegenteil eine beträchtliche Wirkungsverminderung oder eine Aufhebung der Wirkung in den Kombinationen.

Tabelle 4a. Versuche mit Kombinationen von Juniperusaufguß und Hauhechelabkochung.

a) Befunde.

Juniperus-Dosis	Ononis-Dosis	Zahl der Tiere	Harnmenge ccm	Harn-Cl mg	Gesamt-N mg	Harnstoff-N mg
0,125	1,0	18	4,7 ± 0,41	3,3 ± 0,35	11,7 ± 1,09	8,7 ± 0,81
0,125	0,5	13	4,5 ± 0,31	2,3 ± 0,50	12,3 ± 1,17	8,0 ± 0,75
0,125	0,25	11	5,0 ± 0,44	5,2 ± 0,62	13,1 ± 1,90	10,0 ± 1,75
0,125	0,125	15	4,6 ± 0,42	3,9 ± 0,37	10,7 ± 1,67	8,8 ± 1,40
0,125	0,065	12	5,0 ± 0,40	6,6 ± 0,91	12,9 ± 1,95	9,3 ± 1,68
0,065	0,5	12	4,5 ± 0,77	1,7 ± 0,52	8,6 ± 1,17	5,2 ± 0,54
0,065	0,25	11	5,7 ± 0,58	6,7 ± 1,03	10,8 ± 0,76	9,2 ± 1,2
0,065	0,125	10	5,0 ± 0,75	7,1 ± 1,03	10,6 ± 0,18	8,7 ± 0,57
0,065	0,065	12	5,6 ± 0,35	7,9 ± 1,30	13,3 ± 1,30	10,0 ± 1,14
0,0325	0,5	6	5,4 ± 0,71	6,9 ± 0,98	13,3 ± 2,1	9,0 ± 0,29
0,0325	0,25	13	6,1 ± 0,48	4,1 ± 0,99	13,0 ± 1,2	9,1 ± 0,95
0,0325	0,125	11	5,6 ± 0,28	6,9 ± 0,62	16,0 ± 1,2	12,6 ± 0,96
0,016	0,25	13	5,4 ± 0,39	6,1 ± 0,78	15,5 ± 2,1	11,6 ± 1,8
0,016	0,125	11	5,6 ± 0,36	4,3 ± 0,74	14,2 ± 0,94	11,4 ± 0,97
0,008	0,065	6	5,3 ± 0,41	5,9 ± 0,71	12,4 ± 1,96	9,9 ± 1,5

Tabelle 4b. Versuche mit Kombinationen von Juniperusaufguß und Hauhechelabkochung.
b) Auswertung der Befunde.

Juniperus-Dosis	Ononis-Dosis	Differenz gegenüber Normalversuchen				Steigerung in %			
		Harnmenge	Harn-Cl	Gesamt-N	Harnstoff-N	Harnmenge	Harn-Cl	Gesamt-N	Harnstoff-N
0,125	1,0	− 0,2 ± 0,42	− 0,4 ± 0,4	− 0,4 ± 1,12	− 0,7 ± 0,87	—	—	—	—
0,125	0,5	− 0,4 ± 0,33	− 1,4 ± 0,54	+ 0,2 ± 1,2	− 1,4 ± 0,84	—	− 37,8	—	− 14,9
0,125	0,25	+ 0,1 ± 0,45	+ 1,5 ± 0,65	+ 1,0 ± 1,92	+ 0,6 ± 1,78	—	+ 40,5	—	—
0,125	0,125	− 0,3 ± 0,44	+ 0,2 ± 0,41	− 1,4 ± 1,69	− 0,6 ± 1,44	—	—	—	—
0,125	0,065	+ 0,1 ± 0,41	+ 2,9 ± 0,93	+ 0,8 ± 1,97	− 0,1 ± 1,71	—	+ 78,3	—	—
0,065	0,5	− 0,4 ± 0,78	− 2,0 ± 0,56	− 3,5 ± 1,19	− 4,2 ± 0,63	—	− 54,1	− 28,9	− 44,6
0,065	0,25	+ 0,8 ± 0,59	+ 3,0 ± 1,05	− 0,3 ± 0,80	− 0,2 ± 1,24	+ 16,3	+ 81,1	—	—
0,065	0,125	+ 0,1 ± 0,76	+ 3,4 ± 1,05	− 1,5 ± 0,31	− 0,7 ± 0,66	—	+ 91,9	− 13,2	—
0,065	0,065	+ 0,7 ± 0,36	+ 4,2 ± 1,32	+ 1,2 ± 1,32	+ 0,6 ± 1,18	+ 14,3	+ 113,5	—	—
0,0325	0,5	+ 0,5 ± 0,71	+ 3,2 ± 1,0	+ 1,2 ± 2,11	− 0,4 ± 0,44	—	+ 86,5	—	—
0,0325	0,25	+ 1,2 ± 0,49	+ 0,4 ± 1,1	+ 0,9 ± 1,23	− 0,3 ± 1,00	+ 24,5	—	—	—
0,0325	0,125	+ 0,7 ± 0,29	+ 3,2 ± 0,65	+ 3,6 ± 1,23	+ 3,2 ± 1,01	+ 14,3	+ 86,5	+ 32,2	+ 33,9
0,016	0,25	+ 0,5 ± 0,40	+ 2,4 ± 0,81	+ 3,4 ± 2,11	+ 2,2 ± 1,83	+ 10,2	+ 64,9	+ 27,3	+ 23,4
0,016	0,125	+ 0,7 ± 0,37	+ 0,6 ± 0,76	+ 2,1 ± 0,97	+ 2,0 ± 1,02	+ 14,3	+ 16,2	+ 17,4	+ 21,3
0,008	0,065	+ 0,4 ± 0,42	+ 2,2 ± 0,74	+ 0,3 ± 1,97	+ 0,5 ± 1,53	—	+ 59,5	—	—

II. Beeinflussung des Harn-Cl.

Die Änderungen der Cl-Ausscheidung durch die beiden Einzeldrogen und durch die Kombinationen sind noch einmal in der Tabelle 5 zusammengestellt. Diese enthält in der ersten waagerechten und senkrechten Spalte die Angabe der Dosen, in der zweiten waagerechten und senkrechten Spalte die mit den Einzeldrogen erhaltenen Ergebnisse, im übrigen Teil die Ergebnisse der Kombinationsversuche.

Betrachtet man in dieser Tabelle die senkrechten Zahlenreihen, d. h. die Verhältnisse bei gleichbleibender Dosierung der Fructus juniperi und wechselnder Dosierung der Radix ononidis, so ergibt sich folgendes. Fügt man zu 125 mg der Wacholderbeeren große Dosen des Hauhechels, so bleibt die Cl-Vermehrung aus oder es kommt sogar zu einer Verminderung der Cl-Ausscheidung unter die Norm. Bei Kombination mit mittleren und kleinen Hauhecheldosen zeigt sich die von den Einzeldrogen bekannte Steigerung. Das Ausbleiben einer Wirkung

Tabelle 5. Änderung der Cl-Ausscheidung durch Einzeldrogen und Kombinationen in %.

Ononisdosen in mg \ Juniperusdosen in mg	0	8	16	32,5	65	125	250
0		0	+ 70,3	+ 110,8	+ 64,9	+ 59,4	+ 40,5
65	+ 29,7	+ 59,5			+ 113,5	+ 78,3	
125	+ 113,3		+ 16,2	+ 86,5	+ 91,9	0 *	
250	+ 54,1		+ 64,9	0 *	+ 81,1	+ 40,5	
500	+ 40,5			+ 86,5	− 54,1	− 37,8	
1000	+ 64,9					0	

* Siehe Text.

an der markierten Stelle der Tabelle kann um so weniger erklärt werden, als es sich um eine Kombination mit der am stärksten wirksamen Ononisdosis und Versuche aus mehreren Versuchstagen handelt. Von den Kombinationen mit der nächst kleineren Juniperusdosis (65 mg) vermindert diejenige mit einer großen Ononismenge die Cl-Ausscheidung sehr erheblich unter die Norm, während die übrigen Mischungen die Cl-Ausscheidung vermehren. Diese Vermehrung steigt mit sinkender Ononisdosis an. Von den sechs Gemischen mit 32,5, 16 und 8 mg Wacholderbeeren bewirkte nur die in der Tabelle bezeichnete keine Steigerung der Cl-Ausscheidung.

Ähnlich liegen die Verhältnisse, wenn man die waagerechten Zahlenreihen überblickt, also von konstanter Ononisdosis ausgeht. Abgesehen von den beiden gekennzeichneten Kombinationen, bei denen das Ausbleiben einer Cl-Vermehrung nicht zu deuten ist, bewirkten nur die Kombinationen großer Dosen mit großen Juniperusdosen Verminderungen unter die Norm oder keine Änderung des Normalwertes. Bei der Kombination einer großen Ononismenge mit einer kleinen Juniperusmenge und den Gemischen aus mittleren und kleinen Ononisdosen mit kleinen, mittleren und großen Juniperusdosen zeigte sich eine Vermehrung des Harn-Cl.

Der Vergleich der bei 10 von 15 Kombinationen aufgetretenen Steigerungen mit der Wirkung der entsprechenden Dosen der Einzeldrogen ergibt folgendes Bild. Zweimal (Junip. 16 mg-Onon. 125 mg, Junip. 125 mg-Onon. 250 mg) liegt die Wirkung unter der beider Einzeldrogen in entsprechender Dosierung. Bei 4 von 8 verbleibenden Kombinationen ist nicht die Wirkung der jeweils stärkeren Komponente erreicht. Dieses Verhalten erkennt man deutlich, wenn man die Spalten mit den optimalen Dosen der beiden Einzeldrogen und wechselnden Dosen der anderen durchmustert. Somit bleiben 4 Kombinationen übrig, bei denen man von einem günstigen

Ergebnis sprechen könnte. Es sind das die drei Gemische der ersten waagerechten Reihe und die Kombination von 65 mg Juniperus mit 250 mg Ononis. Aber nur zweimal ist dabei ein überadditiver Effekt zustandegekommen, und zwar bei den Kombinationen der kleinsten wirksamen Hauhecheldosis mit einer noch nicht wirksamen und mit einer mittleren Dosis der Wacholderbeeren. Dieser überadditive Effekt ist aber nur auf die betreffenden Dosen zu beziehen. Lediglich im zweitgenannten Falle wurde mit 113 % die Wirkung beider Einzeldrogen bei optimaler Dosierung erreicht.

Die hinsichtlich der Beeinflussung des Harn-Cl erhobenen Befunde lassen sich dahin zusammenfassen, daß die Kombination größerer Dosen beider Drogen statt einer Vermehrung eine Verminderung oder Ausbleiben der Wirkung bedingt. Nur bei einigen Kombinationen mittlerer Dosen beider Drogen oder kleiner Hauhechelmengen mit verschiedenen Mengen der Wacholderbeeren übertraf die Wirkung die des stärker wirkenden Einzelbestandteils. Eine Steigerung der Cl-Ausscheidung über den bei Addition beider Wirkungen zu erwartenden Effekt hinaus wurde zweimal bei Vereinigung einer kleinen Ononisdosis mit einer noch unwirksamen oder einer mittleren Juniperusdosis erhalten. Allerdings ging die dabei erzielte Steigerung nicht über die Wirkung der Einzeldrogen bei optimaler Dosierung hinaus.

III. Beeinflussung des Gesamt-N und des Harnstoff-N.

Wie bei den Versuchen mit den Einzeldrogen ausgeführt, erhielten wir beim Hauhechel keine stärkere Vermehrung der N-Ausscheidung. Eine geringe Vermehrung ($> 10\,\%$) ist sicher vorhanden. Die Differenzen gegenüber den Normalversuchen sind zwar bei Anlegen strenger Bedingungen nicht eindeutig, aber in mehreren Versuchsgruppen in gleicher Größenordnung vorhanden. Die Juniperusversuche hatten dagegen beträchtliche N-Vermehrung ergeben.

Die in der Tabelle 4 angegebenen Werte zeigen eindeutig, daß in den Kombinationen mit den hohen Juniperusdosen (125 und 65 mg) die Wirkung der Wacholderbeeren aufgehoben ist. Zum Teil kommt es zu Verminderungen der N-Ausscheidung. Es ist fernerhin charakteristisch, daß von den Kombinationen mit der mittleren Juniperusdosis (0,0325) diejenigen mit den höheren Ononisdosen keine Wirkung zeigen. Nur Kombinationen kleiner Dosen steigern die N-Ausscheidung, aber nicht stärker als Wacholderbeeren allein.

Hinsichtlich der Beeinflussung des Harn-N wirkten somit Kombinationen größerer Dosen stets ungünstig, Kombinationen kleiner Dosen niemals günstiger als Wacholderbeeren in entsprechender Dosierung allein.

Besprechung.

Die vorstehenden Ausführungen zeigen, daß nur hinsichtlich der Cl-Ausscheidung, und auch hier nur bei 2 von 15 Kombinationen der beiden Drogen, ein überadditiver Effekt erhalten wurde. In einigen anderen Fällen war die Wirkung auf die Cl-Ausscheidung stärker als die durch entsprechende Dosen der besser wirkenden Einzeldroge hervorgerufene. In keinem Falle aber wurde die absolute Wirkung der Einzeldrogen, d. h. die mit diesen überhaupt erzielbare Wirkung, überschritten. Die Verhältnisse werden noch einmal durch die folgenden Zahlen für die optimale Wirkung demonstriert.

	Harnmenge %	Cl %	Gesamt-N %	Harnstoff-N %
Fructus juniperi.....	61	113	45	40
Radix ononidis.....	59	111	18	18
Kombinationen.....	25	113	32	34

Hinsichtlich der Beeinflussung der Harnmenge kann das Ergebnis der Kombinationsversuche in allen, hinsichtlich der Beeinflussung der N-Ausscheidung in der Mehrzahl der Fälle als ausgesprochen ungünstig bezeichnet werden. Selbst beim Harn-Cl, das im Bereich der verwendeten Dosen durch beide Einzeldrogen beträchtlich vermehrt wird, traten Verminderungen unter die Norm bei Kombinationen der größeren Dosen auf. Daß bei unserem Normalwert auch Steigerungen der Cl-Ausscheidung um mehr als 113% möglich sind, zeigen drei der älteren Versuchsgruppen mit 162, 165 und 210% Steigerung im Durchschnitt von fünf, fünf und vier Tieren.

Da wir über den Wirkungsmechanismus der ätherischen Öle und der Saponine bzw. saponinähnlichen Substanzen an der Niere kaum etwas Sicheres wissen, können diese überraschenden Befunde vorläufig nicht gedeutet werden.

Die tierexperimentelle Prüfung einiger pflanzlicher Diuretica[1–4] hatte im wesentlichen ein einheitliches Bild ergeben. Im einzelnen gingen allerdings die an verschiedenen Tierarten erhobenen Befunde nicht parallel. Aus dieser Tatsache hatten wir die Notwendigkeit einer vergleichenden klinischen Prüfung gefolgert. Diese Notwendigkeit wird nunmehr unterstrichen und erweitert durch die Möglichkeit, daß bei der überaus häufigen therapeutischen Anwendung von Mischtees ähnliche Verhältnisse eine Rolle spielen können wie in unseren Kombinationen. Zum mindesten müßte einmal die Wirkung von Gemischen mit der ihrer wirksameren Komponenten unter Verwendung des gleichen Drogenmaterials verglichen werden. Wir übertragen unser Ergebnis zunächst bewußt nicht auf die Verhältnisse der Therapie, weisen aber nachdrücklich auf entsprechende Möglichkeiten hin. Die experimentelle Beschäftigung mit der Wirkung

derartiger Kombinationen wird — wie es bei einigen andersartigen Materialien der Fall ist — sicherlich zu interessanten Ergebnissen führen. Unsere Befunde unterstreichen die Schwierigkeit der systematischen Untersuchung bestimmter Gruppen von Heilpflanzen. Selbst hier, wo die Wirkung ohne Schwierigkeiten erfaßt werden kann, sind — wie die Literatur zeigt — die Ergebnisse oft widersprechend. Zur Notwendigkeit der breiten Variierung der Dosierung und der Berücksichtigung von primären Wirkungsschwankungen und Wirkungsverlusten der Drogen kommt nunmehr die Notwendigkeit der Prüfung von Kombinationswirkungen gleichartig wirkender Drogen.

Zusammenfassung.

Es wird über Diureseversuche an Ratten berichtet.

1. Vorangegangene Untersuchungen über die Wirkung der Fructus juniperi und der Radix ononidis werden erweitert. Unter anderem zeigte die systematische Untersuchung der Cl-Ausscheidung, daß durch beide Drogen die Cl-Ausscheidung um mehr als 100% gesteigert werden kann.

2. Vor allem wird die Beeinflussung der Ausscheidung von Wasser, Chlor und Stickstoff durch 15 Gemische von Wacholderbeereninfus und Hauhechelwurzeldekokt geprüft. Dabei ergab sich folgendes:

a) Die Harnvermehrung blieb aus oder war beträchtlich geringer als die durch die beiden Einzeldrogen bedingte.

b) Kombinationen großer Dosen beeinflußten auch die Cl-Ausscheidung ungünstig. Bei Kombination kleinerer Dosen kam es in einigen Fällen zu Wirkungen, die die stärkere Einzelwirkung übertrafen, zweimal zu einem für diese Dosen überadditiven Effekt. Dieser erreichte nur einmal die durch jede der beiden Einzeldrogen bei optimaler Dosierung erzielbare Wirkung.

c) Die bei den Fructus juniperi beobachtete Steigerung der N-Ausscheidung war in den Kombinationen großer Dosen aufgehoben. Kombinationen kleiner Dosen wirkten nicht besser als Wacholderbeeren allein.

Lebenslauf

Am 28. Januar 1913 wurde ich, Arthur Giebel, als Sohn des Photographen Arthur Giebel und seiner Ehefrau, Martha geb. Latte, in Bad Kudowa geboren. Im Jahre 1927 trat ich in die Aufbauschule zu Habelschwerdt ein und bestand 1933 das Abitur. Danach ließ ich mich an der Universität Breslau immatrikulieren. Ich widmete mich dem Studium der Medizin und studierte zuerst 4 Semester in Breslau, dann 2 Semester in Freiburg und die restlichen wieder in Breslau.

Ich bin deutscher Staatsbürger und arischer Abstammung.

Arthur Giebel

Druck von Friedr. Vieweg & Sohn in Braunschweig
Printed in Germany